



MUTATION

Une mutation est une modification de l'ADN susceptible de perturber l'activité d'un gène ou de l'inactiver complètement. Les mutations se produisent par hasard, sous l'effet de rayonnements, de substances chimiques, ou à la suite d'une erreur de copie de l'ADN. Les mutations survenues dans les cellules somatiques ne se transmettent pas aux enfants ; par exemple, celles qui dérèglent les mécanismes de contrôle des divisions cellulaires et qui peuvent être à l'origine d'une tumeur. D'autres mutations se transmettent aux descendants si elles touchent une cellule sexuelle (ovocyte ou spermatozoïde). Elles sont à l'origine des maladies héréditaires.

# Génétique, à grands pas vers... la complexité !

Tous les jours, les chercheurs décrivent de nouveaux gènes impliqués dans des maladies humaines. A côté des maladies génétiques traditionnelles, les gènes sont mis en cause aussi bien dans les cancers que dans les maladies cardio-vasculaires ou infectieuses. Les tests génétiques qui permettent de repérer la présence de ces gènes peuvent être une aide précieuse pour le diagnostic, la prévention et le traitement de certaines maladies. Ce sont aussi des outils qui contribuent à analyser le fonctionnement des gènes. Ils nous confirment l'extraordinaire complexité du vivant.

La plupart des maladies présentent au moins deux composantes, l'une génétique et l'autre environnementale (milieu cellulaire, agents infectieux, aliments, etc.). Ainsi, une crise de paludisme est due à l'environnement (un parasite pénètre dans l'organisme *via* une piqûre de moustique), mais elle se manifeste plus ou moins fortement selon les caractéristiques génétiques des personnes atteintes. Le degré d'implication des gènes est extrêmement divers : certains variants sont directement responsables de maladies graves, tandis que d'autres sont seulement susceptibles d'augmenter le risque d'apparition d'une maladie, dans certaines conditions, certains auront même un effet protecteur.

### Des maladies génétiques...

A l'origine, les maladies à forte composante génétique ont été identifiées comme maladies héréditaires se transmettant d'une génération à la suivante. La plupart d'entre elles sont provoquées par la **mutation** d'un gène unique. Ces

maladies « monogéniques » sont aussi appelées mendéliennes car elles se transmettent selon les lois de Mendel. Ainsi, une personne porteuse du gène de la maladie de Huntington la transmettra statistiquement à la moitié de ses enfants. Dans le cas de la mucoviscidose, les deux parents peuvent porter la mutation sans être atteints mais chacun de leurs enfants aura un **risque** sur quatre de développer la maladie.

Il existe d'autres formes de maladies génétiques dont l'hérédité n'est pas mendélienne. Les mitochondries – des éléments intracellulaires produisant l'énergie nécessaire à la cellule – contiennent de l'ADN qui peut subir des mutations. Comme seules les femmes transmettent leurs mitochondries d'une génération à l'autre, l'hérédité de ces mutations est particulière. Quant aux maladies chromosomiques, elles sont liées à l'absence d'un chromosome ou sa présence en surnombre (trisomie 21), ou encore, à des anomalies de structure du chromosome lui-même. Il existe aussi des mutations qui amplifient

**INSERM U 458 – Centre caribéen de la drépanocytose**

### GÈNES CONTRE GÈNES

Certains gènes atténuent l'expression d'une maladie, jusqu'à annuler l'effet d'une autre mutation. C'est le cas de la drépanocytose, une maladie génétique grave caractérisée par une rigidification de l'hémoglobine qui circule moins bien. Chez certaines personnes atteintes, un autre gène provoque la persistance d'une hémoglobine fœtale, habituellement disparue chez l'adulte, qui s'avère avoir un effet protecteur contre la drépanocytose. L'unité 458, dirigée par Jacques Elion, est associée dans cette étude avec le Centre caribéen de la drépanocytose, situé en Guadeloupe, car cette maladie touche particulièrement les populations d'origine africaine, notamment aux Antilles. Les recherches portent actuellement sur des médicaments susceptibles d'induire la production d'hémoglobine fœtale pour retrouver son effet protecteur chez les malades qui n'en possèdent plus.

leurs effets au fil des générations (expansion de triplets). On connaît actuellement plusieurs milliers de maladies génétiques et les chercheurs en décrivent cinq nouvelles par semaine. Elles concernent 1 à 2 % des naissances et touchent 25 millions de personnes en Europe.

### ... aux maladies multifactorielles

La majorité des maladies est en fait due à de multiples facteurs : environnement, habitudes alimentaires, niveau d'activité, tabagisme, auxquels s'ajoutent les effets de certains gènes. C'est le cas des cancers, des maladies cardio-vasculaires, des maladies neurodégénératives, mais aussi des maladies infectieuses ou des troubles psychiatriques. Les rôles respectifs des différents facteurs sont extrêmement variables.

Il existe en fait un continuum entre l'implication des gènes responsables des maladies génétiques *stricto sensu* et celle des gènes dits de susceptibilité à une maladie. Ces derniers augmentent le risque que la maladie apparaisse chez le

## HÉRÉDITÉ DES MALADIES GÉNÉTIQUES

### L'hérédité « mendélienne »

La génétique moderne remonte aux travaux de Mendel, un botaniste morave qui propose des « lois » de l'hérédité en 1866. La plupart des maladies monogéniques, dues à une mutation unique, se transmettent au cours des générations selon cette « hérédité mendélienne ». Chaque gène existe sous plusieurs formes distinctes, les allèles, dont certains sont inactifs ou moins actifs que les autres. Dans une cellule, on trouve deux allèles de chaque gène, l'un provenant de la mère, l'autre du père. Ces deux allèles peuvent être identiques – l'individu est dit **homozygote** pour ce gène – ou différents – l'individu est **hétérozygote**.

**Maladie dominante.** Un allèle anormal peut être responsable d'une maladie génétique. S'il suffit d'un seul allèle pour déclencher la maladie, on dit qu'il est « dominant », c'est-à-dire qu'il s'exprime, l'autre allèle ne s'exprime pas. Une spécificité : les cellules sexuelles (ovules ou spermatozoïdes) ne portent qu'un seul exemplaire du gène, l'allèle muté ou l'allèle normal. Il y a donc un risque sur deux pour chaque enfant d'hériter de l'anomalie. C'est le cas de la chorée de Huntington ou de la forme « héréditaire » du cancer du sein.

**Maladie récessive.** Un allèle normal compense parfois les effets de l'allèle anormal, qui doit être présent en deux exemplaires pour que la maladie survienne. On parle alors d'allèle récessif ou de

maladie récessive. Elle n'apparaît que si les deux parents sont porteurs de l'allèle anormal et dans ce cas, chaque enfant a un risque sur quatre d'être atteint. La mutation peut alors rester masquée pendant plusieurs générations. La mucoviscidose et la drépanocytose sont des maladies récessives.

**Maladies génétiques et sexe.** Nos quarante-six chromosomes comprennent quarante-quatre « autosomes » regroupés en vingt-deux paires et deux autres chromosomes dits « sexuels », différents entre les femmes et les hommes. Les femmes possèdent deux chromosomes semblables notés XX, et les hommes un X et un chromosome différent, Y. Les gènes portés par le chromosome X s'expriment différemment selon le sexe des individus. Dans le cas

d'une maladie récessive, il suffit d'un exemplaire de l'allèle anormal pour que la maladie apparaisse chez un garçon, ce sont les maladies « liées à l'X ». . . C'est le cas de la myopathie de Duchenne et de certaines hémophilies. Les mutations situées sur les autosomes se transmettent aussi bien par le père que par la mère et s'expriment de la même façon chez les garçons et les filles.

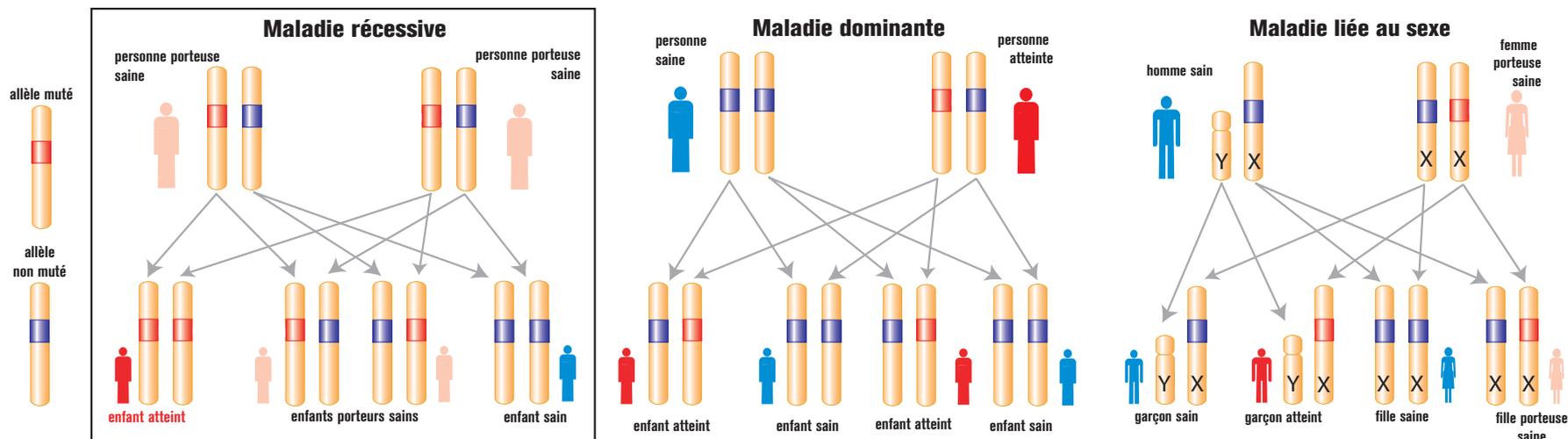
**L'hérédité non mendélienne**  
Les mécanismes d'expression des mutations sont parfois bien plus complexes, avec intervention de plusieurs gènes et de facteurs non génétiques. Dans ce cas, même si les maladies ont un caractère familial, le risque associé ne peut pas être calculé aussi facilement.

### RISQUE

Le risque s'analyse selon trois critères : quel est le danger encouru, quelle est la probabilité que cet événement apparaisse, quelles sont les conséquences ? Les facteurs de risque sont des facteurs mesurables, quantitatifs ou qualitatifs, qui modifient le risque. Dans le cadre des maladies à composante génétique : les maladies monogéniques sont souvent caractérisées par une très forte liaison entre la présence de la mutation et l'apparition de la maladie. Il faut cependant distinguer la hauteur du risque (probabilité de survenue de la maladie) et sa nature (gravité et âge d'apparition de la maladie). Dans les maladies multifactorielles, le risque associé à une mutation est en général bien plus faible.

### PÉNÉTRANCE

C'est la probabilité pour un individu de présenter la maladie s'il porte la mutation considérée. Une pénétrance incomplète signifie que certains porteurs de la mutation ne l'expriment pas.



**LES MODELES DE TRANSMISSION MENDÉLIENNE.** Ces schémas familiaux – le premier correspondant à la mucoviscidose, maladie autosomique récessive – représentent des schémas théoriques valables au niveau d'une population. Dans la réalité, pour un couple concerné, le nombre d'enfants atteints dépend évidemment du hasard.





### INSERM U 508

#### GÈNES MULTI EFFETS

Philippe Amouyel et ses collaborateurs (Inserm U 508, Lille) étudient les gènes de susceptibilité de diverses maladies chroniques. Ils ont ainsi établi qu'un gène impliqué dans l'athérosclérose agissait aussi dans des maladies chroniques dégénératives du système nerveux central. Ce gène permet la synthèse de l'apolipoprotéine E, une protéine qui transporte les lipides sanguins, comme le cholestérol. Ce gène existe sous trois formes fréquentes dans la population, epsilon 2, epsilon 3 et epsilon 4, qui diffèrent par les propriétés biochimiques des protéines qu'elles codent. La forme epsilon 4 est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et du risque de démence et à une diminution du risque de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Ce gène est notamment en cours d'exploration dans la vaste étude épidémiologique des 3 Cités (10 000 personnes âgées suivies pendant plusieurs années à Bordeaux, Dijon et Montpellier), coordonnée par Annick Alperovitch (Inserm U 360, Paris) et dont l'objectif principal est d'analyser les liens entre vieillissements vasculaire et cérébral.

porteur mais la plupart d'entre eux ne sont pas déterminants. Il s'agit de maladies multifactorielles et même souvent multigéniques, dans lesquelles sont impliqués un grand nombre de gènes. Ils ont chacun un effet modeste mais ils peuvent interférer de façon plus ou moins prononcée avec l'ensemble des autres gènes. Leur effet cumulé aura des conséquences pathologiques.

Certains gènes sont impliqués dans l'apparition de maladies qui n'étaient auparavant pas considérées comme génétiques. Ces formes génétiques de maladies fréquentes sont parfois difficiles à distinguer des formes non génétiques lorsque les signes cliniques sont similaires. Ainsi, parmi l'ensemble des cancers du sein et de l'ovaire, 5 % d'entre eux sont liés aux mutations BRCA1 et BRCA2.

Cependant, l'ensemble des facteurs génétiques a parfois peu d'importance par rapport aux autres agents. Quels que soient les « gènes du fumeur », le tabac reste la cause principale du cancer du poumon !

#### Les conséquences d'une mutation parfois complexes

Ainsi, le gène CCR5 est normalement responsable de la

### INSERM SC 11

#### UN SITE POUR LES MALADIES RARES

Créé en 1997 par Ségolène Aymé, le site internet Orphanet regroupe un ensemble très riche d'informations sur les maladies rares, génétiques et non génétiques : articles de synthèse, annuaire des services, projets de recherche en cours. Le nombre de maladies différentes (plus de 3500 répertoriées sur le site) et l'extrême rareté de certaines d'entre elles rendaient indispensable la centralisation de ces données qui sont ainsi accessibles aux médecins et aux patients. Des chercheurs, des médecins et des associations de malades participent à Orphanet, qui est devenu le serveur européen sur les maladies rares, et regroupent dix-neuf pays européens. [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

production d'un récepteur de protéines du système immunitaire. Une mutation du gène provoque l'absence du récepteur, apparemment sans conséquences négatives. Mais cette mutation a un effet protecteur contre l'infection par le virus du Sida, qui se sert de cette protéine pour entrer dans les cellules. Les personnes homozygotes pour cette mutation (1 % de la population européenne) sont donc naturellement résistantes au virus. De même, l'action pathogène d'une mutation est parfois relative. Ainsi, une mutation du gène de l'hémoglobine est la cause d'une grave maladie, l'anémie falciforme (ou drépanocytose) si elle est présente en deux exemplaires. S'il n'y a qu'un seul exemplaire de cette mutation, la maladie est moins sévère ; de plus, la mutation exerce un effet protecteur contre une autre maladie, le paludisme (Cf. encadré Inserm U 458, p. 6).

Dans tous les cas, l'identification de ces gènes liés à certaines pathologies et la mise au point de tests génétiques permet de progresser dans la compréhension des maladies.

#### L'explosion des tests génétiques

Aujourd'hui, plusieurs centaines de maladies à composante génétique peuvent être diagnostiquées par un test (identi-

### EN DIRECT DE LA PRÉHISTOIRE

Nos gènes sont le résultat de centaines de milliers d'années d'évolution, mais notre mode de vie a radicalement changé en quelques décennies. Des gènes permettant une coagulation du sang plus rapide sont un avantage dans des conditions de vie difficiles, car ils accroissent les chances de survie à court terme. Dans un milieu protégé, ces gènes aggravent au contraire le risque d'infarctus. De même, l'augmentation actuelle des cas d'obésité est probablement due à la fréquence élevée de gènes impliqués dans l'accumulation de réserves de graisse. Cette capacité est très utile si les ressources alimentaires sont aléatoires, mais devient négative dans le cas d'une alimentation constante et trop riche.

fication du gène lui-même ou d'une conséquence de son activité), et plus de mille maladies font l'objet d'un programme de recherche. Dans le cas d'une maladie familiale, chacun peut en théorie connaître sa situation génétique, et celle de ses enfants nés ou à naître, par l'identification de mutations. Pourtant, de la recherche jusqu'au patient, l'utilisation et le statut des tests génétiques sont loin d'être clairement définis. La pratique des tests n'est pas encore harmonisée, qu'il s'agisse des techniques elles-mêmes ou du champ d'application des tests, en fonction de leur intérêt diagnostic ou préventif (cf. encadré Inserm E 939 - U 379, p. 10). Les tests sont évalués selon leur sensibilité, leur spécificité et leur valeur prédictive.

Pour réaliser un test génétique standard, il suffit de prélever quelques cellules, par exemple à l'intérieur de la joue. On analyse l'ADN présent dans ces cellules au moyen de sondes ADN synthétisées selon la séquence de la mutation recherchée qu'il faut donc connaître. Lorsque le gène responsable est peu variable et que les mutations sont bien identifiées, le test est réalisable dans de nombreux laboratoires et peut entrer en phase de production industrielle. Cependant, la plupart des mutations sont spécifiques de

## GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS ET VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE

### Mutations et polymorphisme

Chaque gène existe en moyenne sous une dizaine de formes différentes (les allèles). En fait, ce polymorphisme est le résultat normal de l'évolution. Les biologistes ont longtemps ignoré la variabilité génétique, qui compliquait les analyses génétiques. L'analyse détaillée du génome humain a révélé que le polymorphisme était bien plus étendu qu'on ne le pensait. Les chercheurs nomment parfois « variants » des formes moins courantes. Le polymorphisme n'est pas nécessairement lié à un caractère

pathogène. Ainsi, les groupes sanguins A et B correspondent à des polymorphismes plus ou moins fréquents selon les populations. Certains variants peuvent être associés à un risque légèrement plus élevé pour une maladie, tout en ayant un effet protecteur pour une autre pathologie.

### Fréquence et gravité

Les variants responsables de maladies graves sont en général peu fréquents dans la population. Ils ont été pour la plupart éliminés par la sélection naturelle au cours de notre évolution. Ils ne se

maintiennent que parce qu'il existe des porteurs non atteints par la maladie. Au contraire, les variants ou mutations qui n'ont qu'un faible effet peuvent concerner une part importante de la population.

La prise en compte de la variabilité génétique de l'espèce humaine est l'un des enjeux majeurs de la médecine du XXI<sup>e</sup> siècle, par exemple, pour la mise au point de médicaments adaptés non seulement aux différents variants mais aux associations de variants.

## INSERM U 535

### i La génétique épidémiologique

L'une des missions de la génétique épidémiologique est d'identifier les facteurs génétiques qui interviennent dans les pathologies multifactorielles. L'objectif final étant de comprendre ainsi le processus physiopathologique et de pouvoir mettre au point des thérapies bloquant un tel processus. Le laboratoire de Françoise Clerget développe des méthodes mathématiques d'analyse des données afin de mesurer l'impact des facteurs de risque génétique, par exemple dans le cas du cancer du poumon, de l'asthme ou du diabète insulino-dépendant. Dans ces maladies, les facteurs de risque génétique sont le plus souvent des polymorphismes fréquents en population générale avec des effets individuels faibles. Leur effet peut, de plus, ne se révéler que dans des environnements précis. Ils sont donc particulièrement difficiles à identifier. La notion de test génétique n'est pas pertinente dans ce contexte.

chaque famille et demandent une étude beaucoup plus longue sans retombée économique prévisible.

Les tests génétiques ont des applications différentes selon qu'il s'agit de personnes atteintes ou non de maladies génétiques ou multifactorielles, de médecine ou de recherche médicale.

**i Le test diagnostique** sert à consolider un diagnostic suspecté cliniquement chez un patient. Il peut permettre d'anticiper la prise en charge, orienter le choix du traitement et éviter des examens plus lourds.

**i Le test présymptomatique** détermine le génotype (cf. p. 5) d'une personne appartenant à une famille à risque avant l'expression d'éventuels symptômes. Ceci permet une prévention plus précoce si elle est porteuse de la mutation. Certaines personnes, dans le cas des maladies graves se déclarant tardivement, souhaitent savoir si elles sont ou non porteuses de la mutation responsable, même en l'absence de traitements ou de prévention (maladie de Huntington, par exemple). Pour la recherche, ces tests permettent d'étudier les relations entre les différentes mutations et leur expression physiologique individuelle. Par ailleurs, certains tests sont mis en œuvre avant

la naissance ou juste après :

- **le diagnostic pré-implantatoire (DPI)** : en cas de procréation assistée dans une famille à haut risque génétique pour certaines maladies ;

- **le diagnostic prénatal (DPN)** : pour éviter ou pour préparer la naissance d'un enfant atteint d'une maladie génétique, par analyse des cellules fœtales en début de grossesse ;

- **le dépistage néonatal** : certaines maladies génétiques sont recherchées dès la naissance, soit dans l'ensemble de la population, soit seulement dans les familles à risque. On utilise selon les cas des tests biochimiques (phénylcétonurie), des tests génétiques (hémochromatose) ou les deux types de tests (mucoviscidose, drépanocytose). Ce dépistage permet d'améliorer la survie et la qualité de vie des jeunes malades.

**i Le test de susceptibilité** évalue le risque (probabilité) d'apparition d'une maladie multifactorielle. Les tests biologiques traditionnels (taux de cholestérol, tension...), quand ils existent, sont souvent plus efficaces pour estimer les risques individuels. En effet, ce sont des tests « intégrateurs » dont les valeurs mesurées reflètent

l'ensemble des processus en jeu dans l'organisme.

**i Le test de prédisposition** concerne la recherche de gènes impliqués dans les maladies familiales à haut risque.

L'évolution très rapide des connaissances dans ce domaine n'a pas encore permis de dégager de consensus professionnel sur les « recommandations de bonnes pratiques » médicales, aussi bien dans les techniques mises en œuvre que dans les relations entre le médecin, le patient et sa famille. Il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les tests et le contrôle de qualité est difficile à mettre en œuvre, en raison de l'évolution permanente des techniques et de la découverte de nouvelles mutations. La situation est de fait très différente selon qu'il s'agit de tests pour des maladies génétiques bien caractérisées ou pour des maladies multifactorielles.

### De la recherche aux applications

Pour faire le lien entre gènes et maladies, il est indispensable de bénéficier d'un grand nombre d'observations phénotypiques très rigoureuses que l'on doit corrélérer aux données génétiques. Tous ces éléments, issus parfois de cohortes importantes sont stockés dans des bases de >>>



## ÉPIGÉNÉTIQUE

L'expression des gènes est modulée par leur environnement cellulaire ou physiologique. Par exemple, le développement de l'œuf et du fœtus dépend du milieu maternel. Des facteurs encore mal connus modifient la façon dont le programme génétique se traduit en un organisme autonome. Ces facteurs, dits « épigénétiques », qui agissent également dans l'organisme adulte, ont été longtemps sous-estimés. Ils apparaissent de plus en plus importants pour comprendre l'expression du génome. Ce domaine de recherche est encore presque vierge, mais il pourrait se révéler important dans la compréhension des mécanismes génétiques de certaines maladies.

## INSERM U 550

## GÈNES ET MALADIES INFECTIEUSES

De nombreux arguments indiquent que la réponse à un agent infectieux chez l'homme dépend en grande partie du patrimoine génétique de l'individu infecté, mais l'identification précise des bases moléculaires de ce contrôle génétique reste à établir. Pour mieux comprendre la physiopathologie des maladies infectieuses, il est donc indispensable d'identifier les différents variants des gènes impliqués. Laurent Abel, Jean-Laurent Casanova et leurs collègues (Inserm U 550, Paris) ont largement contribué à décrire les premiers gènes de prédisposition aux infections humaines par les mycobactéries peu virulentes (par exemple, le BCG) et la tuberculose. Ils ont montré le rôle essentiel de l'interféron-gamma (protéine du système immunitaire) dans la protection vis-à-vis des mycobactéries. Certaines mutations rares de ces gènes provoquent une grande sensibilité aux mycobactéries, et le rôle de polymorphismes plus fréquents est en cours d'étude. Les applications de cette recherche seront importantes, non seulement pour définir une meilleure stratégie de prévention de ces pathologies, mais également pour offrir de nouvelles possibilités thérapeutiques orientées vers la restauration d'une réponse immunitaire partiellement déficiente.

données, le plus souvent du secteur public. Lorsqu'un gène impliqué dans une maladie génétique vient d'être identifié, les chercheurs mettent au point le test correspondant. Pour pouvoir étudier avec précision son mode de transmission, sa pénétrance (cf. p. 7), ils vont avoir besoin d'impliquer les familles touchées par la maladie qui seront également soumises au test. Les analyses sont alors réalisées dans leur laboratoire. Mais une fois l'étude terminée, le passage de la recherche à la production industrielle n'est pas bien balisé. Dans la plupart des cas, comme les tests ne sont pas remboursés, ils n'intéressent pas les laboratoires privés. Faute d'être repris par une autre structure, les tests sont alors abandonnés. C'est pourquoi des médecins proposent la création d'une organisation nationale, voire européenne, qui hériterait de ces tests « orphelins ». Par ailleurs, les laboratoires de recherche fondamentale étudient beaucoup de gènes impliqués dans des maladies fréquentes pour comprendre ces maladies, mais ces tests ne sont que peu pratiqués en médecine, car leur utilité clinique n'est pas établie et ils ne sont pas remboursés. Comme la population cible de ces tests est bien plus étendue, leur généralisation, souhaitée par les industriels, risque d'être très coûteuse pour la collectivité sans pour autant apporter un bénéfice

réel aux malades car les médecins n'ont souvent rien à proposer en retour. Ces tests, pratiqués dans le cadre de protocole de recherche, sont en revanche d'un grand intérêt.

## Génétique prédictive ?

Dans le cas des maladies multifactorielles, l'identification d'une mutation permet rarement de prédire l'évolution de la maladie, du fait des variations d'expression et de sa pénétrance plus ou moins forte. La « prédiction » est fondée sur une probabilité plus ou moins élevée de déclenchement de la maladie. Cette caractéristique génétique, partagée par une partie de la famille, signifie l'existence d'un risque. Cela peut être important pour l'ensemble de la population en termes de santé publique, mais l'information est parfois difficilement transposable au niveau individuel. C'est le cas de la polyarthrite rhumatoïde, une maladie auto-immune qui touche près de 1 % des adultes. Le gène HLA-DR4 est présent chez plus de 70 % des personnes atteintes, mais il est également présent dans 40 % de la population et seulement 2 % des personnes portant ce gène développeront la maladie. La valeur prédictive du test est donc presque nulle. En revanche, il aura une valeur d'aide au diagnostic chez un patient montrant des

## INSERM E 939 – U 379

## UNE ÉVALUATION COÛT/EFFICACITÉ DES TESTS

Pour les tests de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire, il existe vingt stratégies différentes, toutes fondées sur le dépistage des mutations BRCA1 et BRCA2, présentes dans 84 % des cancers « héréditaires » du sein. L'une d'elles qui a donné lieu au brevet de la société Myriad Genetics\*, se fonde sur le séquençage complet et direct de la séquence des deux gènes incriminés. Les dix-neuf autres se font en deux étapes en commençant par repérer les zones susceptibles de porter les mutations. Les équipes d'Hagai Sobol et de Jean-Paul Moatti (Inserm, Marseille) ont réalisé la première comparaison du rapport coût/efficacité des tests de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire. Ils ont ainsi pu démontrer qu'au moins une des méthodes alternatives à celle proposée par Myriad Genetics est 30 % moins chère pour une même efficacité et que quatre autres ont un meilleur rapport coût/efficacité pour une efficacité légèrement inférieure. Ils concluent sur l'importance de laisser se développer les méthodes alternatives pour permettre une amélioration globale des tests.

\* Les gènes BRCA sont l'objet d'une intense polémique car ils sont brevetés par la firme américaine Myriad Genetics, qui veut imposer un monopole mondial sur ce diagnostic. Cf. Repères, Brevet sur le vivant, mars 2002 et l'analyse du sujet proposé par le comité Ermes de l'Inserm, février 2003.

signes cliniques de cette maladie.

Depuis la découverte de la structure de l'ADN en 1953 et les travaux des années 60 sur le fonctionnement des gènes, il était admis que chaque gène contrôlait la production d'une protéine qui, elle-même, avait une fonction (parfois plusieurs) dans la cellule. Les recherches récentes et l'utilisation des tests dans la recherche médicale ont remis fortement en question ce « dogme » d'une relation simple gène-protéine-fonction. La plupart des gènes sont en fait impliqués dans plusieurs pathologies. Chaque gène est susceptible d'intervenir dans plusieurs voies métaboliques. Aujourd'hui, il faudrait sans doute passer de l'étude d'un gène à l'étude de systèmes complexes de gènes et approfondir le rôle des facteurs épigénétiques.

Cela suppose non seulement de mettre au point des tests adaptés, susceptibles de révéler l'activité d'un grand nombre de gènes, mais aussi d'analyser leurs produits (ARN, protéines, etc.). La prise en compte de toute la complexité de l'expression des gènes constitue un enjeu essentiel pour la recherche médicale, comme pour la mise au point de nouveaux médicaments.

Cette complexité nous éloigne à coup sûr d'une vision déterministe de la génétique.